

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE
UNIVERSITÉ PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N^o

142

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Charles, Szlomo BOIGIENMAN

Né le 21 Juillet 1944 à Kiev (U.R.S.S.).

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES OSTEOPATHIES HYPOTHYROIDIENNES

L' Ostéopétrose diffuse du myxoedème

Président : Mr. H. BRICAIRE, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Charles, Szlomo BOIGIENMAN

Né le 21 Juillet 1944 à Kiev (U.R.S.S.).

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

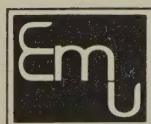
CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES OSTEOPATHIES HYPOTHYROIDIENNES

L' Ostéopétrose diffuse du myxoedème

Président : Mr. H. BRICAIRE, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



En mémoire de mes Grand-Parents.

Par leur éducation et dévouement constant.

En hommage à mes Chers Parents.

Pour leur abnégation et dévouement constant.

In hommage à nos Chers Parents.

Pour leur abnégation et dévouement constant.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543719_0001

En témoignage d'amour

A ma Soeur **et** mes Frères.

A mon cher Oncle Simon BERGMAN

En respect pour son érudition.

En l'honneur de Monsieur le Rabbin TRZASKALA Nathan.

Pour la sagesse et la science qu'il m'a prodiguées.

En remerciement à Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Qui a bien voulu me faire l'honneur de présider
ma thèse

I - AVANT - PROPOS

Le retentissement, direct ou indirect, des perturbations hormonales sur le système ostéo-articulaire est connu depuis bien longtemps déjà, par l'observation clinique d'abord, puis par les explorations radiologiques, plus récemment enfin par l'anatomopathologie et l'histochimie. Il a été ainsi possible de mieux préciser les effets, normaux et pathologiques, des divers appareils endocriniens sur l'ostéogénèse, et surtout de mieux connaître les différences d'action selon que les sécrétions hormonales étaient soit insuffisantes, soit excessives.

On est ainsi arrivé à distinguer les ostéopathies endocriniennes avec modifications structurales du tissu osseux - et de la moelle osseuse - liées à des troubles du métabolisme phospho-calcique et qui dans leur quasi-totalité relève d'une origine parathyroïdienne, des ostéopathies endocriniennes squelettiques sans modifications structurales du tissu osseux ou de la moelle osseuse, et qui s'observent dans des dysfonctions hypophysaires, gonadiques, corticosurréaliennes, pancréatiques et enfin thyroïdiennes. Ce furent pour ces dernières les atteintes squelettiques de l'hyperthyroïdie, dans la maladie de Basedow, dans l'adénome toxique qui furent envisagées, avec mobilisation du calcium et des phosphates dont l'excrétion est augmentée, en même temps que le catabolisme et l'excrétion azotés : d'où ostéoporose, par excès de résorption osseuse au niveau de la spongieuse et de la compacte. Les parathyroïdes demeurant intactes, la responsabilité incombe bien à la thyroïde, en hyperfonctionnement ou en dysfonctionnement.

Mais dans un autre groupe de faits, les anomalies osseuses proviennent d'une insuffisance thyroïdienne, myxoedème, et à l'extrême nanisme et crétinisme. Il y a insuffisance de l'ostéogénèse enchondrale, d'un retard

d'ossification. A ces perturbations classiques, se sont ajoutées ces dernières décennies des observations d'ostéopétrose diffuse concernant des enfants myxoedémateux, et qui apportent des notions intéressantes sur les perturbations physiologiques du métabolisme du calcium, des fonctions rénales, de la rétention calcique dans l'insuffisance thyroïdienne grave, susceptible de donner lieu à une dureté et à une épaisseur particulière des os. Les cas de densification du squelette, avec parfois néphrocalcinose restent relativement rares ; ils n'en présentent pas moins un intérêt certain, tant sur le plan pratique que sur le plan dogmatique. Que cette ostéopétrose soit localisée, ou généralisée son origine hypothyroïdienne reste évidente, comme le prouve l'efficacité habituelle de l'opothérapie substitutive corrigeant le déficit endocrinien.

La réunion de fait épars dans la littérature médicale mondiale a permis ainsi de décrire un syndrome particulier, qui réunit des éléments surtout observés isolément, néphrocalcinose, dysgénésie épiphysaire, hypercondensation osseuse. Syndrome que l'on peut actuellement élucider, dans son mécanisme physiopathogénique, par une meilleure connaissance des fonctions hormonales de la thyroïde.

Au terme de nos études médicales, nous nous proposons de nous consacrer plus particulièrement à la rhumatologie. Mais l'enseignement de nos Maîtres, leur exemple aussi, nous indiquent chaque jour qu'aucune spécialité ne peut représenter un compartiment étanche. La pathologie est un tout, et en rhumatologie plus qu'ailleurs peut-être, il faut tenir compte de tout ce qui est susceptible d'influencer le métabolisme tissulaire au niveau des structures atteintes. Une ostéogénèse normale est à tout moment sous l'influence de l'équilibre électrolytique et plus spécialement phospho-calcique humoral. Le retentissement du comportement pathologique de la thyroïde peut être évident, ou, au contraire, méconnu. Or, nous disposons actuellement de moyens toujours plus fins et précis pour saisir aux différents échelons des mécanismes en cause des perturbations aux incidences réciproques et qui éclairent les faits anatomocliniques observés. Intérêt pratique, intérêt théorique, l'étude des ostéopathies hypothyroïdiennes et plus particulièrement leurs formes condensantes, nous paraît bien d'actualité, puisqu'elle autorise des

conceptions nouvelles dont nos malades ne pourront que bénéficier.

Pour faire de la question des ostéopathies hypothyroïdiennes à forme condensante un exposé aussi complet que possible, nous avons établi et suivi le plan du travail que voici :

tout d'abord :

Un "historique" nous permettra de suivre l'évolution des acquisitions et des conceptions concernant le rôle de la thyroïde dans le maintien d'une ostéogénèse normale, le retentissement sur celle-ci d'une insuffisance fonctionnelle de la glande; nous pourrons alors préciser "la place et le rôle de l'hypothyroïdie dans les ostéopathies endocriniennes en général, dans les ostéopétroses" en particulier;

une "étude anatomoclinique" montrera les caractéristiques de ces formes condensantes, localisées ou généralisées à tout le squelette, avec retard de maturation osseuse, dysgénésie épiphysaire, néphrocalcinose;

il nous restera alors à aborder le problème capital de la "physiopathogénie" des troubles squelettiques observés chez les hypothyroïdiens: ce qui exigera l'étude des rapports entre thyroïde et os, entre états hypothyroïdiens et ostéopathies, entre myxoedème et troubles du métabolisme phospho-calcique et perturbations de la fonction rénale: nous comprendrons ainsi comment apparaissent des troubles de la rétention calcique et par voie de conséquence, l'ostéopétrose, telle qu'elle peut apparaître dans l'insuffisance thyroïdienne.

Il y aura peu à dire sur le plan thérapeutique, opothérapie substitutive, régime pauvre en calcium, corticothérapie, voire phytate de sodium, sous une surveillance vigilante et prudente.

II - HISTORIQUE

Si les rapports entre la fonction thyroïdienne et la croissance et la calcification osseuses sont connues depuis bien longtemps, c'est d'abord l'hyperthyroïdie qui a été rendue responsable de certaines ostéopathies: telle la description princeps de RECKLINGHAUSEN en 1891. Puis l'intérêt fut éveillé par l'ostéoporose basedowienne, mais là encore, il s'agissait d'hyperactivité thyroïdienne. Il faut à notre connaissance attendre 1929 pour trouver la description, par E. LOOSER, de troubles de l'ossification dans le "crétinisme". L'année suivante, BERARD et NOVEL décrivaient des lésions radiologiques ostéo-articulaires chez les "crétins myxoedémateux". ALBRIGHT en 1931 dans ses magistrales recherches sur le métabolisme phospho-calcique, insistait sur le rôle de l'hormone parathyroïdienne et sur l'intervention de la thyroïde dans le maintien d'un équilibre acide-base global. REILLY et SMITH en 1937 décrivent chez les "crétinoïdes" une dysgénésie épiphysaire qui sera bien étudiée en 1941 par WILKINS. G.CORYN en 1938 a le mérite d'ajouter à ses descriptions cliniques des affections endocriniennes du squelette, des indications anatomopathologiques qui leur donnent des caractères plus nettement différenciés. L'ostéochondrite de la hanche, dans sa forme juvénile, est attribuée pour la première fois semble-t-il par BENJAMIN et MILLER, en 1938, à une insuffisance thyroïdienne souvent latente. SCHAEFFER et PURCELL compléteront cette description en 1941. La dysgénésie épiphysaire hypothyroïdienne est alors isolée par WILKINS en 1948, étudiée en détail la même année par R. DEBRE, MANDE et ABITBOL. LELONG, JOSEPH et leurs collaborateurs insisteront en 1955 sur l'aspect cerclé des noyaux d'ossification chez l'enfant myxoedémateux; RIDREMONT la même année apporte trois observations de coxa plana; REBOUILLET se base sur 51 observations d'ostéochondrite juvénile de la hanche pour en préciser les anomalies métaboliques calciques et faire intervenir non

rarement une insuffisance thyroïdienne. CAFTEY et ROSS en 1958 décrivent de fréquentes anomalies au niveau de la ceinture pelvienne chez l'enfant mongolien, et les rapprochent de celles du myxoedème. L'hypercondensation osseuse avec parfois calcinose diffuse des tissus nous est signalée dès 1951 par BRAID chez 52 insuffisants thyroïdiens; l'année suivante, JOHNSON et WHITE rapportent le cas d'une petite fille de deux ans chez qui coexistent un myxoedème, une ostéopétrose et une néphrocalcinose. Mais ces auteurs, admettant qu'il s'agit de la coexistence d'une hypothyroïdie et d'une maladie d'ALBERS SCHONBERG ne donnent pas à celle-ci une origine myxoedémateuse. POLONOVSKI en 1952, DE GENNES en 1953 font avancer la biochimie thyroïdienne, tant normale que pathologique. DE SEZE en 1954 décrit l'ostéose thyroïdienne, ROYER et MEGEVAND la même année 1954 publient le premier d'une longue série d'articles dont la réunion devait donner à l'ostéopétrose myxoedémateuse l'aspect que nous lui connaissons aujourd'hui. Il semble en fait que ce soit JEUNE & BERAUD qui les premiers, en 1955, utilisent le terme d'ostéopétrose myxoedémateuse, la preuve de son origine hypothyroïdienne étant fournie par l'efficacité de l'opothérapie spécifique.

Les travaux qui suivent étendent la question en recherchant l'action de la pathologie thyroïdienne sur le métabolisme phosphocalcique: St. KRANE et collaborateurs en 1956, de SEZE et RICKWAERT, ROYER et MATHIEU, puis G. MULHAUD qui réunit les données actuelles concernant la thyrocalcitonine, H.P. KLOTZ qui montre comment les affections thyroïdiennes retentissent sur le métabolisme calcique (1968), tous ces éléments seront mis au service d'une meilleure compréhension de la nature physiopathologique de l'ostéopétrose myxoedémateuse, dont les observations se multiplient au cours de ces dernières années :

ROYER, LESTRADET et HABIB, en 1958, étudient au cours du myxoedème congénital l'apparition d'une néphrocalcinose et d'une hypercalcémie; MULLER la même année consacre sa thèse, soutenue à Paris, à l'ostéopétrose myxoedémateuse diffuse. Toujours en 1958 BRETON et DUBOIS apportent un cas de myxoedème compliqué de condensation osseuse, VANDENDORP et DUBOIS l'année suivante étendent cette étude au comportement du squelette en présence d'un myxoedème congénital; BATZENSCHLAGER envisage dans son ensemble le lien entre ostéopa-

thies et perturbations endocriniennes. MEGEVAND, MATHIEU et ROYER reprennent en 1961 la question déjà traitée à plusieurs reprises par eux des anomalies squelettiques et des troubles du métabolisme calcique en cas d'insuffisance thyroïdienne chez l'enfant.

TUMAY et BILGER, en 1962, décrivent des altérations osseuses avec néphrocalcinose dans un cas d'athyréose infantile.

ROYER et MATHIEU confrontent les données cliniques et expérimentales recueillies dans l'étude du métabolisme calcique chez les insuffisants thyroïdiens, spontanés ou provoqués. Il faut encore citer le beau travail de R. CAPDEVILLE publié en 1965 et basé sur l'étude radiographique de cent enfants myxoedémateux; celui de C. FAURE consacré aux maladies d'ostéocondensation généralisée du squelette dans l'hypothyroïdie grave. Enfin, DUBOIS, BARAN, DELCOURT et LOEB à propos de deux observations personnelles, décrivent des lésions d'ostéopétrose et de néphrocalcinose dans l'hypothyroïdie.

On peut donc trouver en pathologie osseuse hypothyroïdienne des aspects différents, isolés ou associés, dysplasie épiphysaire, condensation osseuse, coxa vara, ostéochondrite juvénile. Nous verrons à propos de la physiopathogénie des affections osseuses de l'hypothyroïdie, s'il est ou non possible de leur donner le même mécanisme d'apparition.

III - PLACE ET ROLE DE L'HYPOTHYROIDIE

EN PATHOLOGIE OSSEUSE

Pour mieux comprendre la place et le rôle d'une insuffisance de la fonction thyroïdienne dans la pathogénie de certaines lésions du squelette, il nous faut rappeler, rapidement, ce que sont les "ostéopathies endocriniennes". Selon la définition classique, ce terme désigne toutes les affections du squelette osseux de l'organisme en rapport avec des dysfonctionnements hormonaux (BATZENSCHLAGER), ce qui fait prévoir des états pathologiques nombreux et divers, tant sur le plan hormonal que sur le plan osseux. Mais il existe également des affections frontières, mal délimitées, que l'on a désignées par le terme d'ostéopathies d'origine hormonale complexe ou d'origine indéterminée, présumée hormonale.

La vie du squelette osseux montre nettement deux périodes distinctes, l'une de croissance, l'autre d'âge adulte, encore que s'amorçant en même temps que la période de croissance. Dans celle-ci, la période de croissance, c'est l'ostéogénèse enchondrale qui prédomine; l'agencement du tissu cartilagineux dans les cartilages de conjugaison et dans les cartilages épiphysaires dirige l'ossification et la croissance surtout en longueur. Le tissu cartilagineux est remplacé par le tissu osseux selon le mode de l'ostéogénèse médullaire, à partir des éléments du système réticulo-endothélial de la moelle: ostéogénèse qui est identique à celle de la période dite adulte. La période adulte, qui en fait se poursuit de la naissance à la mort, se distingue de la période de croissance par l'absence d'ossification endochondrale, et par des remaniements d'ostéogénèse, purement médullaire, et d'ostéolyse. Ici encore, le système réticulo-endothélial médullaire joue un rôle très important, aussi bien dans l'élaboration que dans les remaniements du tissu osseux. Dans la

pathogénie des ostéopathies endocriniennes, il faut donc rechercher les éventuelles perturbations de la fonction ostéogénique et ostéolytique de la moelle osseuse. Deux grands groupes d'ostéopathies endocriniennes peuvent être distingués :

les ostéopathies avec modifications structurales du tissu osseux et de la moelle osseuse, secondaires à des troubles du métabolisme phospho-calcique; ces modifications consistent essentiellement en présence de tissu ostéoïde, ostéoblastes et trame protéique qui ne s'imprègne plus de phosphates de calcium: ce qui dans l'ostéomalacie est caractéristique. Ou dans d'autres cas, les ostéoblastes sont présents en excès, l'ostéolyse prédominant sur l'ostéogénèse dans ses différentes étapes, cellulaire, protéique, minérale: ce qui dans l'ostéoporose est caractéristique. Ce premier groupe d'ostéopathies endocriniennes relève à peu près exclusivement de dysfonctionnements parathyroïdiens;

les ostéopathies par troubles de la croissance squelettique :

on constate alors des modifications des os sans que le tissu osseux soit à proprement lésé: ces modifications peuvent être rattachées aux processus de la période de croissance, mais elles ne sont pas toujours limitées dans le temps à cette période. Dans ce second groupe figurent également des modifications quantitatives du tissu osseux en l'absence de lésions structurales de l'os ou de la moelle, variations quantitatives qui affectent l'équilibre ostéogénèse-ostéolyse, mais qui ne sont pas liées à des troubles du métabolisme phospho-calcique.

Ostéopathies hypophysaires : dans l'hyperpituitarisme, généralement dû à un adénome, on verra survenir, dans les formes précoces, un gigantisme par retard de la soudure des cartilages de conjugaison; l'acromégalie. Dans l'hypopituitarisme, on retrouvera des ostéopathies principalement dans le nanisme hypophysaire pan-hypopituitarisme par agénésie ou hypoplasie de l'antéhypophyse, dans l'acromicrie, rarement observée, marquée d'ostéoporose, par absence ou raréfaction des cellules éosinophiles de l'hypophyse;

Ostéopathies testiculaires : dans l'hypergonadisme, l'ostéogénèse est accélérée, mais s'arrête prématurément par disparition des cartilages de conjugaison : d'où nanisme harmonieux. Dans l'hypogonadisme, les cartilages de conju-

gaison persiste, d'où gigantisme intéressant surtout les membres; chez l'adulte âgé, l'hypogonadisme testiculaire peut entraîner une ostéoporose.

Ostéopathies ovariennes : dans l'hyperovarie, l'hyperoestrogénie expérimentale a pu à la fois stopper l'ossification enchondrale tandis que l'ostéogénèse s'intensifie. Dans l'hyperlutéinie, il peut y avoir chez les sujets jeunes une accélération de la croissance, chez les adultes, une ostéoporose métaphysaire avec libération de sels calcaires. Dans l'hypo-oestrogénie, on trouve essentiellement l'ostéoporose post-ménopausique, par trouble de l'équilibre entre ostéogénèse et ostéolyse.

Ostéopathies corticosurrénales : ce n'est guère que dans les hypercorticismes que le squelette est atteint: syndrome adrénogénital avec nanisme harmonieux, syndrome de Cushing, avec ostéoporose limitée au squelette du tronc.

Nous arrivons ainsi aux ostéopathies thyroïdiennes :

sous la dépendance de l'hormone thyroïdienne hypophysaire, la thyroïde sécrète une hormone qui contrôle en partie les activités métaboliques générales de l'organisme. Les atteintes squelettiques varient selon que la thyroïde est hyper ou hypo-active. Dans les hyperthyroïdies, adénome toxique, Basedow, il y a mobilisation du calcium et des phosphates dont l'excrétion est augmentée. Mais en même temps le catabolisme et l'excrétion azotés sont exagérés : d'où une ostéoporose visible lors des examens histologiques, mais qui ne se manifeste radiologiquement que dans 20 % des cas.

Dans les hypothyroïdies enfin, myxoedème, crétinisme, le nanisme est comparable au nanisme hypophysaire, mais il s'y ajoute de nombreux symptômes extra-osseux, troubles psychiques, infiltration myxoedémateuse des tissus mous.

Le trouble prédominant réside dans un retard de l'ossification enchondrale au cours de la croissance, dans une insuffisance d'ostéogénèse à partir des cartilages épiphysaires, dans un retard d'apparition des centres d'ossification, dans un retard d'ossification des cartilages de conjugaison. Il s'agit donc d'une déficience de l'ostéogénèse enchondrale, d'une inhibition de la maturation chondro-osseuse. Histologiquement, les colonnes cartilagineuses des épiphyses, des cartilages de conjugaison, sont courtes, les espaces médullaires à leur contact sont extrêmement petits. Il en résulte une limitation de la croissance des os en longueur, surtout au niveau des membres inférieurs:

d'où nanisme dysharmonieux, dysthyroïdien, distinct cependant du nanisme chondrodystrophique chez qui le raccourcissement des membres est plus net. Dans le myxoedème, les cartilages de conjugaison peuvent persister toute la vie, se présentant sur les clichés comme des bandes claires; on peut retrouver des ilots cartilagineux au niveau du sternum, de la base du crâne, des omoplates, des clavicules. Les épiphyses des os longs sont larges, épaisses, les diaphyses sont minces, grêles. Des déformations sont possibles, coxa vara ou humérus varus, par insuffisance de remplacement des cartilages épiphysaires par du tissu osseux. De nombreux ilots cartilagineux, irréguliers, persistent dans la spongieuse, réalisant la dysgénésie épiphysaire de l'hypothyroïdie décrite par REILLY, SMITH et WILKINS. En subissant une dégénérescence mucoïde, ces ilots cartilagineux provoquent une fragilisation de la tête du fémur ou de l'humérus. Mais si l'ossification enchondrale est fortement perturbée, par contre l'activité ostéogénique sous-périostée est conservée et avec elle la croissance des os en largeur.

o

Si donc le retentissement de la plupart des perturbations endocriniennes sur l'ostéogénèse est établi, si dans le cas particulier de la pathologie thyroïdienne, un hyperfonctionnement de la glande sous la forme d'un Basedow, d'un adénome toxique est d'observation classique, l'insuffisance thyroïdienne va donner dans le myxoedème une série de symptômes dans le sens d'un retard d'ossification enchondrale et par voie de conséquence un développement statural insuffisant et dysharmonieux.

Mais on parle peu d'hypercalcification du squelette par insuffisance thyroïdienne. Nous avons vu lors de l'exposé historique des faits, que la notion d'ostéopétrose myxoedémateuse était d'apparition relativement récente, bien qu'annoncée en 1912 par REYER qui décrivait des bandes d'hypercalcification transversales au niveau de la métaphyse et annulaire autour des points d'ossification épiphysaire : cet aspect cerclé devait être signalé par LELONG & JOSEPH en 1955 chez l'enfant myxoedémateux. Ces images de condensation ont été décrites au niveau du squelette crânio-facial, de la base du crâne en

particulier (ROYER et MEGEVAND, CAFFEY, FRANCOIS).

Les observations d'ostéopétrose myxoedémateuse, tout en restant peu nombreuses, sont cependant déjà suffisantes, et surtout très caractéristiques et superposables entre elles, pour qu'il soit possible de procéder à une étude anatomoclinique de ce syndrome : ce que nous allons tenter de faire dans les pages qui suivent.

IV - ETUDE ANATOMOCLINIQUE

Nous résumerons quelques observations bien typiques, puis nous tenterons une synthèse des faits ainsi rapportés.

Observations de M. JEUNE : dès la naissance à terme, la petite malade, la troisième de sa fratrie, présente successivement une constipation, puis à deux mois des vomissements, de l'anorexie, une hypothermie à 35°, un arrêt de développement. Ce n'est qu'à l'âge de deux ans que le diagnostic de myxoedème est porté sur l'examen clinique et les diverses explorations paracliniques. La confirmation est obtenue par l'efficacité du traitement thyroïdien, 5 cg d'extrait par jour, avec croissance pondérale et staturale et apparition de noyaux des têtes humérales et fémorales, éruption dentaire, réparation de l'anémie, développement psychomoteur lent qui ne rattrape pas son retard. Mais l'intérêt de cette observation réside surtout dans une image radiologique d'ostéopétrose, surtout intense au niveau du tronc, côtes, vertèbres, bassin, clavicules, omoplates, base du crâne ; moins marquée sur les membres. Les examens biologiques sont normaux. Second intérêt, l'insuffisance rénale, azotémie à 0,72 g pour 1.000 et bientôt signes de néphrite avec albuminurie et hématurie microscopique. La cure d'extrait thyroïdien devait faire disparaître progressivement l'ostéoporose, l'amélioration de l'insuffisance rénale étant moins nette. Après dix sept mois de traitement, l'ostéopétrose a disparu, des images de calcification des tissus mous, fessiers, se sont estompées, l'azotémie s'est abaissée à 0,31 g pour 1.000. Mais apparaît une néphrocalcinose affirmée après 22 mois de traitement, l'ostéopétrose a été remplacée par une ostéoporose. Il existe une hypocalcémie à 63 mg pour 1.000.

Observations de M. JEUNE : un petit garçon, le premier d'une jeune femme sans antécédents pathologiques, après un développement initial normal, présente à

l'âge de quatre mois des signes typiques et biologiques de myxoedème. A l'âge de six mois le retard osseux est évident. La confirmation du diagnostic est apportée par le traitement d'extrait thyroïdien qui corrige l'hypothermie, transforme la courbe de croissance pondérale et staturale, répare l'anémie. Les examens montrent alors avant tout traitement une insuffisance rénale, avec azotémie à 1 g pour 1.000, une ostéopétrose intéressant la base du crâne, les côtes, les clavicules, le bassin, les fémurs, et à un degré moindre les vertèbres; les membres supérieurs étant pratiquement indemnes. L'étude du métabolisme phosphocalcique donne une baisse des phosphatases alcalines à 4,5 Unités Rob. une calcémie élevée à 85 puis 110 mg pour 1.000, une phosphorémie à 45,5 mg. Il existe une rétention calcique quotidienne de l'ordre de 665 mg (au lieu d'un chiffre normal calculé pour le poids de l'enfant de 260 mg). La biopsie osseuse au niveau de la crête iliaque donne une image d'os primitif avec corticale recouvrant un os spongieux sans compacte, sans médullaire, sans système haversien. La corticale est épaissie, hypertrophiée, de même que les travées osseuses, avec superposition de plusieurs lignes d'apposition calcique sur chaque travée. Surtout l'ossification de toutes les travées est presque totale, avec persistance au centre de chacune d'entre elles d'un axe de substance fondamentale osseuse primitive, conjonctive ou chondroïde. Cet aspect sera modifié par le traitement thyroïdien, avec retour à une structure normale. En cinq mois, le traitement fera disparaître les signes cliniques de myxoedème, l'ostéopétrose, l'insuffisance rénale, avec retour à un bilan calcique normal.

Observation de CORYN : la malade, âgée de 24 ans, atteinte de myxoedème avec taille à 1 m,37 et poids de 48 kg, donne à l'examen radiographique "une image de squelette hypercalcifié". La calcémie est à 102 mg pour 1.000, la phosphorémie est à 30 mg pour 1.000. Les phosphatases sont basses, 2,4 Unités Roberts, la calciurie est faible. Ce cas date de 1936.

Observation de BRAID : une petite fille de 2 ans et demi réalise le type achevé du myxoedème congénital non traité. On constate une calcinose généralisée des tissus mous, une calcémie à 109 mg pour 1.000, une phosphorémie à 72 mg pour 1.000, des phosphatases abaissées à 4,9 Unités Roberts. Ces chiffres sont redevenus normaux en trois ans de traitement thyroïdien (1951).

Observations de JOHNSON et WHITE : le myxoedème s'est manifesté à l'âge de six mois pour prendre chez cette petite fille de deux ans une forme évoluée, avec décès rapide par bronchopneumonie. Le test isotopique a montré l'insuffisance thyroïdienne, la fonction rénale était des plus médiocres. La calcémie était élevée à 116-122 mg pour 1.000. La vérification mit en évidence des calcifications des tissus mous, une néphrocalcinose; l'ostéopétrose était marquée au niveau des os du crâne, de la base en particulier, et aussi des côtes, du rachis et du bassin.

Observation de BRETON et VANDENDORP (1957) : un enfant de deux ans, atteint de myxoedème congénital, est trouvé à deux ans porteuse d'une condensation ossuse avec retard de l'âge osseux. Pour les auteurs, l'insuffisance rénale était vraisemblablement responsable de l'ostéosclérose myxoedémateuse - l'urée sanguine était à 1,35 g. Les extraits thyroïdiens ont provoqué la croissance rapide d'un os sain, de clarté normale sur les clichés, sans que la condensation de l'os ancien disparaisse en cinq mois de traitement.

Observation de DUBOIS, BARAN, DELCOURT, LOEB et CREMER (1966) : une petite fille de trois ans, après un début normal, est apathique, anorexique. Vue par les auteurs, elle est considérée comme atteinte de myxoedème avec ostéopétrose et néphrocalcinose. Le nanisme est important, le retard psychomoteur net. L'anémie est à 3.000.000, l'insuffisance thyroïdienne apparaît par une captation d'iode de 6 % seulement à la 24^e heure, au lieu de la normale de 40 %. Il n'y a pas d'hypercalcémie. Les radiographies du squelette montrent un retard des processus d'ossification (âge osseux de 9-12 mois), une dysgénésie épiphysaire, une densification de la base du crâne, une opacification et un épaississement des corticales des os longs, des bandes transversales denses au niveau des métaphyses, un cerclage des noyaux épiphysaires et des petits os carpo-tarsiens.

Enfin, une néphrocalcinose bilatérale est évidente, avec urée sanguine à 39-90 mg/100 ml et clearance uréique perturbée à 31 % de la normale. Une biopsie rénale objective une sclérose interstitielle de la corticale et des concrétions pathologiques dans le cortex et surtout dans la médullaire.

On institue un traitement de l'insuffisance thyroïdienne et du trouble du métabolisme calcique ; extrait thyroïdien à dose croissante jusqu'à une posolo-

gie d'entretien de 75 mg par jour à partir du 21^e jour; mais des phénomènes d'intolérance, tachycardie, vomissements, perte pondérale, font ramener la dose quotidienne à 50 mg. On complète le traitement par un régime pauvre en calcium et 5 mg de prednisolone par jour. Les progrès sont déjà nets en trois mois de traitement : aussi bien en ce qui concerne le myxoedème, la croissance, le tonus musculaire, l'âge osseux surtout, de un an trois mois pour un âge chronologique de trois ans quatre mois, que le développement psychomoteur et le syndrome biologique. Quant à l'ostéopétrose, elle devait disparaître, même à la base du crâne, ne laissant persister que des bandes métaphysaires plus denses et un double cerclage au niveau des points carpiens et tarsiens. La dysgénésie épiphysaire du genou et de la hanche a longtemps persisté, tandis que l'image de néphrocalcinose est demeurée inchangée. Le taux d'excrétion des 17-cétostéroïdes, anormalement élevé en cours d'évolution, s'est montré normal au dernier contrôle.

o

Ces quelques observations choisies pour leurs caractéristiques bien typiques, les autres cas analogues publiés, vont nous permettre d'établir une synthèse anatomo-clinique de l'ostéopétrose hypothyroïdienne. Le tableau est dominé par la présence simultanée d'une insuffisance thyroïdienne et d'une ostéopétrose considérée par tous les auteurs comme étant sous la dépendance directe du myxoedème, ce qui est démontré en effet chaque fois que le traitement par extrait thyroïdien agit favorablement sur les lésions osseuses. La guérison radiologique s'accompagne d'un retour à la normale du bilan calcique et de la structure histologique de l'os. Une opothérapie trop massive risque de transformer l'ostéopétrose en ostéoporose, ce qui ajoute un argument supplémentaire concernant la dépendance de l'ostéopathie vis-à-vis de l'hypothyroïdie. Pour que les images radiologiques et histologiques redeviennent normales, il faut un délai de traitement assez prolongé, allant de six à vingt mois.

Un autre élément anatomoclinique intéressant concerne la néphrocalcinose, non rare, qui se présente comme une insuffisance rénale biologique, urée sanguine élevée, épreuves rénales fonctionnelles perturbées en particulier, absence d'opacification des cavités pyéliquies en urographie intra-veineuse; si le plus souvent les examens urinaires demeurent normaux, le traitement thyroïdien a pu entraîner une albuminurie et une hématurie microscopique, encore que la responsabilité de l'opothérapie ne puisse être toujours affirmée. La néphrocalcinose peut être constatée d'emblée, en même temps que le myxoedème, ou faire suite à une période plus ou moins prolongée d'insuffisance rénale. Si le syndrome biologique comporte souvent une urémie plus ou moins importante, la calcémie est variable et d'un cas à l'autre, et d'un dosage à l'autre chez un même malade. Le plus souvent elle est normale, de même que la phosphorémie, alors que l'excrétion calcique est diminuée, aussi bien dans sa fraction urinaire que dans sa fraction fécale. La méthode des bilans permet d'établir la réalité d'une forte rétention calcique, évidente lorsqu'elle est recherchée en dehors d'un régime très carencé en calcium. On peut donc dire que les troubles de l'excrétion calcique vont de pair, chez le myxoedémateux, avec une rétention calcique, sans modification de la calcémie, ni de la phosphorémie. Enfin on constate un ralentissement globale des échanges calciques, ce qui permet d'affirmer que le trouble ne concerne pas que l'excrétion, mais tout l'ensemble du métabolisme calcique. On sait que dans les conditions normales, les échanges calciques s'effectuent, essentiellement, à partir du squelette vers les liquides extra-cellulaires et le plasma : échange plus que transfert, comme l'a montré naguère LERICHE. Les mécanismes ioniques et les phénomènes de cristallisation et de décristallisation qu'ils impliquent ont pu être précisés grâce à des explorations isotopiques, essentiellement au moyen du calcium marqué 45 (ST. KRANE 1956). La disparition de la radio-activité sérique après injection de l'isotope est beaucoup plus lente en cas d'hypothyroïdie que chez les euthyroïdiens. De même, la quantité de 45 Ca fixée sur le squelette neuf jours après l'injection isotopique est très faible et par ailleurs la radio-activité urinaire reste très minime. On peut donc conclure à un très important ralentissement du turn-over calcique, ce qui va de pair avec la baisse sensible du taux des phosphatases alcalines. Ce même

auteur a pu procéder chez un même sujet à des études comparatives au niveau de l'os. Pendant la phase hyperthyroïdienne, avec un métabolisme basal de + 35, le rythme de l'ostéolyse et de l'ostéogénèse a été précisé : quatre mois plus tard; ce même malade était hypothyroïdien, avec un métabolisme basal à - 28. La suppression de la sécrétion hormonale thyroïdienne a été marquée par un ralentissement de la vitesse de destruction de l'os, apparu plus précocement que le ralentissement de la vitesse de l'ostéogénèse. Chez les hypothyroïdiens, la diminution de l'activité ostéoclastique paraît plus importante que la diminution de l'activité ostéoblastique : l'apposition calcique prédomine sur les phénomènes de libération.

En somme, les troubles du métabolisme calcique chez les hypothyroïdiens sont rigoureusement l'inverse des troubles observés chez les hyperthyroïdiens : ce qui en fait est dans la logique des choses.

Cependant, cette constatation ne suffit pas, et nous allons essayer de comprendre la physiopathogénie de l'ostéosclérose condensante susceptible de se produire dans le myxoedème, avec souvent une néphrocalcinose associée.

V - PHYSIOPATHOGENIE

A priori, nous venons de l'indiquer, on pourrait considérer comme diamétralement opposés les troubles du métabolisme calcique de l'hyperthyroïdie et de l'hypothyroïdie, et en tirer des déductions valables. Car il semble bien que le mécanisme physiopathogénique des ostéopathies hyperthyroïdiennes soit mieux élucidé que celles de l'insuffisance thyroïdienne, parce qu'il fait intervenir, à tort ou à raison, une participation parathyroïdienne.

Certes ASKANAZY, dès 1933, avait admis qu'un hyperparathyroïdisme était responsable des ostéites fibrokystiques et des proliférations des ostéoclastes observées dans l'ostéoporose de la maladie de Basedow : fait non retrouvé ultérieurement par CORYN, par JUSTIN BASANCON, par LAYANI : on est ainsi arrivé à admettre que l'hyperparathyroïdie basedowienne était secondaire, et susceptible d'apparaître dans toutes les décalcifications importantes, quelle qu'en soit l'étiologie. L'ostéite fibrokystique n'est d'ailleurs pas spécifique de l'hyperparathyroïdie, et l'absence de modification de la calcémie et de la phosphorémie dans les ostéopathies hypothyroïdiennes s'élève contre l'intervention d'un élément d'hyperparathyroïdie. Expérimentalement enfin il a été possible d'observer des troubles du métabolisme calcique en cas de dysthyroïdie alors même que l'animal a été parathyroïdectomisé.

Toujours en cas d'hyperthyroïdie, R. LERICHE partant du fait que la calciurie est augmentée, pense que c'est le rein qui est le responsable de la perte calcique, méconnaissant ainsi la perte fécale de calcium, moindre mais cependant réelle, dans la maladie de Basedow. Inversement, dans le myxœdème, calcium urinaire et calcium fécal sont diminués : on ne peut donc accorder à

la fonction rénale la responsabilité exclusive de l'apparition des ostéopathies thyroïdiennes, ostéoporose en cas d'hyperfonction, ostéocondensation, en cas d'hypofonction de la glande. ALBRIGHT, puis LICHTWITZ, admettent que dans l'hyperthyroïdie se produirait un hypercatabolisme protéique au niveau de la trame osseuse ; mais cette ostéoporose catabolique est battue en brèche devant l'absence de parallélisme entre bilan calcique et bilan protéique dans l'hyperthyroïdie, comme l'a bien montré ST. KRANE.

Déjà fragiles pour l'hyperthyroïdie, ces hypothèses ne semblent pas devoir être inversées pour expliquer l'ostéopétrose - qui serait alors anabolique - dans le myxoedème et ses perturbations du métabolisme phospho-calcique. Selon les observations de JEUNE, il existe bien dans le myxoedème une élévation anormale des protéines plasmatiques, sans qu'on puisse pour autant en déduire qu'il y a également hyperanabolisme protéique : la thyroxine même à dose modérée exerce une action anabolisante et FONTAINE a montré ses effets sur la réparation des fractures expérimentales.

On a invoqué des troubles circulatoires au niveau de l'os, en admettant une action directe de la thyroïde sur le squelette. Ici encore, on peut partir de ce qui se passe dans l'hyperthyroïdie : l'ostéoporose dans le Basedow comporte une hypervascularisation osseuse, comme le prouvent des recherches utilisant les méthodes isotopiques avec ^{45}Ca . Les échanges calciques sont perturbés de la même façon et dans le même sens dans la maladie de PAGET et dans l'hyperthyroïdie ; mais il n'est pas possible d'inverser la proportion et de conclure que dans le myxoedème la vascularisation osseuse est diminuée. Pourtant il est évident que dans les états hypothyroïdiens, la circulation sanguine générale est ralentie, le débit cardiaque pouvant selon JEUNE, selon CORDIER, être diminué de 50 % dans le myxoedème, alors qu'il est augmenté dans l'hyperthyroïdie. Ce qui a lieu au niveau de la circulation générale pourrait se produire également localement : et précisément CORCORAN et PAGE en 1947 ont pu établir un ralentissement circulatoire au niveau du rein chez les myxoedémateux. Nous arrivons ainsi à la conclusion selon laquelle la rétention calcique de l'hypothyroïdie provient directement du ralentissement des échanges calciques entre os et milieux environnants, avec prédominance des phénomènes d'apposition calcique, soit un mécanisme inverse de celui de l'hyperthyroïdie, explicable dans les deux cas par des modifications du régime

circulatoire au niveau de l'os : accélération et ostéoporose dans le Basedow, ralentissement et ostéopétrose dans le myxoedème; on peut dans ce dernier ajouter une diminution de la perméabilité capillaire, signalée par PETERSON et LEVINSON.

Les troubles de la fonction rénale qui se manifestent dans le myxoedème par une habituelle mais légère élévation de l'urémie, peuvent prendre pour expression extrême la néphrocalcinose, dont le mécanisme physiopathogénique demande, lui aussi, explication. L'atteinte rénale est variable, comme le montrent quelques documents anatomiques et surtout le résultat des explorations fonctionnelles et des examens biologiques. Parfois on a signalé dans un tableau d'insuffisance rénale progressive avec albuminurie et anasarque, une glomérulonéphrite relevant d'une atteinte vasculaire dégénérative. Ce type de lésion rénale s'observerait surtout chez les myxoedémateux âgés, peu ou mal traités, mais parfois aussi chez les sujets jeunes, comme le montrent des observations de SCHULTZE, de JEUNE. Le nourrisson semble exceptionnellement atteint.

La néphrocalcinose a été décrite d'après les documents radiologiques et anatomiques; des trainées linéaires calcifiées siègent à la limite de la corticale et pénètrent dans les pyramides; des calcifications vasculaires sont également possibles. Quant au mécanisme physiopathogénique de la néphrocalcinose hypothyroïdienne, il peut s'expliquer par les phénomènes de rétention calcique propres au myxoedème. Il faut en effet se rappeler que la néphrocalcinose peut apparaître dans des circonstances ayant en commun une élimination calcique perturbée :

dans le syndrome congénital de l'acidose hyperchlorémique tubulaire, dans le syndrome d'hypercalcémie idiopathique, dit de FANCONI-SCHLESINGER dans sa forme sévère, ou de LIGHTWOOD-PAYNE dans sa forme bénigne : chez les petits malades atteints, il existe une hypersensibilité vis-à-vis de la vitamine D, d'où absorption digestive excessive de calcium après administration de dose pourtant modérée de cette vitamine. Dans l'intoxication chronique par la vitamine D, l'hypercalcémie peut se compliquer de néphrocalcinose avec lésions dégénératives et calcifiantes disséminées des tubes contournés. BODAERT en 1950

a rapporté le premier cas, purement anatomique, de dépôts calcaïques intra-tubulaires dans une athyréose. En 1952 JOHNSON et WHITE découvrent histologiquement une néphrocalcinose myxoedémateuse ; l'observation de NAYLOR, qui date de 1955 est cette fois clinique, et concerne chez une petite fille de quatre ans et demi la coexistence d'une insuffisance thyroïdienne, d'une ostéopétrose généralisée et d'une néphrocalcinose diagnostiquée radiologiquement ; après un traitement opothérapique de cinq mois, on obtient une amélioration clinique et biologique, mais la néphrocalcinose persiste, inchangée. Puis ce sont les quatre cas de myxoedème avec néphrocalcinose rapportés par ROYER et MEGEVAND en 1955 avec dans l'un des cas seulement une densification du squelette. Le cas de JEUNE et MULLER, publié en 1959, associe un myxoedème congénital, une image radiologique de néphrocalcinose, une hyperdensification généralisée des os. Peut-être s'agit-il ici d'un surdosage du traitement thyroïdien, entraînant une ostéolyse avec néphrocalcinose secondaire. Quatre ans plus tard, l'ostéopétrose a disparu, mais les calcifications rénales demeurent sans signes majeurs d'insuffisance rénale. Le problème qui se pose est donc le lien physiopathologique existant entre les lésions osseuses et les lésions rénales, en présence d'un facteur étiologique commun, l'insuffisance hypothyroïdienne. Dans la grande majorité des cas, les lésions osseuses et rénales surtout n'apparaissent que dans les insuffisances thyroïdiennes traitées tardivement. Dans les observations que nous avons pu collationner, où le myxoedème congénital s'est ultérieurement compliqué de néphrocalcinose, ce n'est habituellement pas avant l'âge de deux ans que la néphrocalcinose a été diagnostiquée. DUBOIS cite un cas unique où elle était présente à l'âge de six mois.

On pourrait expliquer la néphrocalcinose par l'hypercalcémie : mais celle-ci est rarement observée dans l'hypothyroïdie. Il existe bien des exemples de myxoedème avec densification partielle ou généralisée du squelette et néphrocalcinose : cas de H. MATHIEU 1961, de NAYLOR 1955, de ROYER et LESTRADET 1958, de WILKINS 1957 ; mais il existe également des cas d'ostéopétrose et néphrocalcinose myxoedémateuses sans hypercalcémie : tels les cas de CORYN 1938, de JEUNE et BERAUD 1955, de JEUNE et MULLER 1959, de ROYER et MEGEVAND 1954, de TUMAY 1962. Il semble d'ailleurs possible de distinguer deux types d'hypercalcémie myxoedémateuse ; l'une primaire, directement liée

à l'insuffisance thyroïdienne, présente avant tout traitement et susceptible d'être la cause des lésions tant osseuses que rénales. Dans de tels cas, le régime pauvre en calcium, la corticothérapie ont pu être efficaces, comme le montre l'observation de MEGEVAND, MATHIEU et ROYER (1961) ; l'autre secondaire, faisant suite au traitement thyroïdien, au cours duquel apparaît la clarification du squelette et la néphrocalcinose : ici, ni la restriction du calcium alimentaire, ni la corticothérapie, ne font disparaître l'ostéopétrose généralisée, ni la néphrocalcinose.

Les cas publiés montrent la diversité du comportement de la calcémie au cours de l'hypothyroïdie : basse dans le cas de JEUNE et MULLER ; normale ou élevée dans ceux de MEGEVAND, MATHIEU et ROYER. Mais quel que soit le taux calcémique, le bilan calcique est lui, constamment, anormalement positif, le coefficient d'utilisation digestive du calcium est augmenté, avec abaissement du calcium fécal. On peut retenir un rôle de la vitamine D dans la détermination des lésions osseuses et rénales de l'hypothyroïdie. Il est établi que cette vitamine favorise l'absorption intestinale du calcium. On pourrait alors admettre que les troubles du métabolisme calcique au cours d'une insuffisance thyroïdienne proviendraient d'une hypersensibilité à la vitamine D. Expérimentalement, chez le Chien thyroïdectomisé GOORMAGHTIGH et HANDOVSKY avaient constaté une telle hypersensibilité vitaminique D (1936), ce qui devait être confirmé ultérieurement par MEGEVAND et ROYER sur des Rats thyroïdectomisés dès la naissance et soumis à un régime modérément enrichi de calcium : 15 animaux sur 20 ont présenté ultérieurement une néphrocalcinose alors que celle-ci n'est pas apparue chez des témoins non thyroïdectomisés.

L'observation clinique montre bien que chez les enfants insuffisants thyroïdiens les intoxications vitaminiques D sont fréquentes et dangereuses. Nous citerons l'observation relatée par HOOFT et VAN HAESBROECK en 1948 concernant un petit malade de deux ans, atteint de myxoedème et présentant des lésions radiologiques d'ostéopétrose. On devait chez lui constater, en outre, une calcémie à 12,7 mg pour 100 ml, une urémie à 100 mg/100 ml, des calcifications artérielles accusées, qui disparurent à la suite du traitement opothérapique.

Le malade de WILKINS, dont le cas a été publié en 1957, était atteint d'un myxoedème avec hypercalcémie à 13,7 mg pour 100 ml et une activité plasmatique vitaminique D dix fois supérieure à la normale. ROYER en 1958 enfin décrit l'observation d'un enfant de six ans et demi, atteint de myxoedème non traité, et chez qui on devait trouver une hypercalcémie, une néphrocalcinose, et des images d'ostéopétrose. Un traitement vitaminique D de 10.000 U par jour pendant six semaines fait passer la calcémie, de 130 mg, à 160 mg. On peut parler d'hypersensibilité vitaminique D, l'augmentation de l'activité plasmatique de la vitamine D pouvant s'expliquer par la lenteur du catabolisme des stéroïdes et par l'accumulation dans l'organisme d'une substance à pouvoir vitaminique D.

La densification du squelette sera également favorisée par le ralentissement des échanges osseux, l'ostéogénèse étant moins diminuée que l'ostéolyse, par diminution de la circulation sanguine au niveau de l'os chez l'hypothyroïdien : nous l'avons vu plus haut.

Ainsi, mais de façon très inconstante, sinon exceptionnelle, on peut dire que dans l'hypothyroïdie une insuffisance rénale chronique pourra entraîner une rétention calcique allant jusqu'à la surcharge du squelette.

Essayons maintenant d'assigner à chacun des éléments en présence :

- insuffisance thyroïdienne,
- perturbation des échanges calciques,
- néphrocalcinose,
- ostéopétrose,

leur place respective dans le mécanisme physiopathogénique de l'ostéopathie condensante myxoedémateuse.

Mais l'ostéopétrose est-elle la conséquence de la seule action de la thyroïde sur le squelette, ou bien faut-il que s'y ajoute l'insuffisance rénale, ou tout autre facteur adjuvant ?

Il est établi, nous l'avons vu, que l'hypothyroïdie influence les échanges calciques au niveau du squelette, en accentuant les phénomènes d'aposition par rapport aux phénomènes de libération calcique, en particulier du fait du ralentissement de la circulation sanguine locale. Mais alors la réten-

tion calcique responsable de l'ostéopétrose n'est pas la cause, mais la conséquence, des perturbations du métabolisme calcique.

Mais il faut reconnaître que cette ostéopétrose est d'observation exceptionnelle dans le myxoedème, une centaine de cas ayant été publiés à ce jour au maximum : ce qui s'oppose à l'affirmation de CORYN qui naguère déclarait qu'il suffisait de la rechercher pour trouver, chez tous les myxoedémateux, une densification accrue du squelette. Pourtant la rétention calcique, même si elle ne s'exprime pas par une ostéopétrose, ne paraît pas rare dans l'hypothyroïdie, encore que sa fréquence soit difficile à apprécier. En mettant en parallèle, une fois encore, les retentissements squelettiques et les troubles du métabolisme calcique dans l'hyperthyroïdie et dans l'hypothyroïdie, on est amené à penser que puisque dans la première ce retentissement et ces troubles sont loin d'être rares, il n'y a aucune raison pour qu'ils ne s'observent pas également dans nombre d'insuffisances thyroïdiennes.

Mais la rareté des observations d'ostéopétrose hypothyroïdienne peut s'expliquer qualitativement plus que quantitativement : les troubles du métabolisme calcique paraissent peu accentués dans la plupart des états myxoedémateux, et seules les formes anciennes, très évoluées en l'absence de tout traitement substitutif, pourraient aboutir à la réalisation d'une ostéopétrose authentifiable radiologiquement et histologiquement. Pourtant il existe quelques exemples montrant que l'ostéopétrose était réalisée en quelques mois seulement d'insuffisance thyroïdienne, que celle-ci suffise à elle seule, ou qu'elle ait eu besoin de facteurs adjuvants, insuffisance rénale, anémie, insuffisance surrénale, jeune âge du malade.

Un fait tout d'abord retiendra notre attention : toute rétention calcique peut aboutir à la constitution d'une ostéopétrose ; cela même si les échanges calciques au niveau de l'os ne semblent pas perturbés ; mais la condition sine qua none est qu'à la rétention calcique s'associe une rétention des phosphates. LIGHTWOOD, FANCONI, GIRARDET, SCHLESSINGER, ont montré par des observations qu'un syndrome d'hypercalcémie idiopathique pouvait, dans ses formes sévères, donner lieu à une ostéopétrose. Or, cette rétention calcique peut se produire chaque fois qu'un excès de calcium ne peut être éliminé. Il se constitue alors des dépôts qui sont en premier lieu osseux. Mais seule

la prolongation du trouble permettra d'entraîner une surcharge osseuse radiologiquement apparente, prolongation d'autant plus importante que l'excès calcique aura été, initialement, plus faible.

Dans la rétention du calcium, il est bien évident qu'une insuffisance rénale va exercer une action adjuvante. L'hypothyroïdie par elle-même peut perturber la fonction du rein, et par voie de conséquence déclencher, ou intensifier, la rétention calcique. Dans l'ostéopétrose hypothyroïdienne, l'insuffisance rénale est constatée, parfois très sévère, dans 80 % des cas. On peut admettre que le plus souvent, c'est le myxoedème lui-même qui détermine l'insuffisance rénale, celle-ci contribuant à la surcharge calcique du squelette. Mais il existe des exceptions qui infirment ce que cette interprétation peut avoir de catégorique : d'une part, il existe des exemples de myxoedèmes avec ostéopétrose et fonction rénale normale, observation de BRAID, observation de CORYN. A l'inverse, un malade de NAYLOT atteint d'insuffisance thyroïdienne grave et d'une insuffisance rénale sévère, ne présentait qu'une très discrète ostéopétrose localisée à la base du crâne.

De tels faits incitent à rechercher en dehors du trouble métabolique calcique, en dehors de l'insuffisance rénale, en dehors de l'hypothyroïdie, d'autres facteurs adjuvants, susceptibles d'intensifier la rétention calcique. C'est ainsi que l'on a discuté du rôle de l'anémie, constante et parfois très importante dans le myxoedème. GUICHARD a bien décrit les marmoréoses secondaires à certaines anémies aplastiques, en écrivant que la moelle deshabitée se laisse submerger par une hyperproduction osseuse compensatrice. Un tel phénomène pourrait se produire dans le myxoedème, au moins théoriquement, car en pratique il est difficile d'expliquer pourquoi l'anémie hypothyroïdienne est si fréquente et pourquoi l'ostéopétrose est si rare. L'anémie ne pourrait que faciliter la condensation osseuse, mais certainement pas la provoquer.

Dans l'insuffisance surrénale, selon LOEB, TAYLOR, SPRAGUE, LEEKSMA surtout, le métabolisme calcique peut être perturbé, ce qui a été établi tant biologiquement qu'anatomiquement. Toutefois, ces troubles sont transitoires, ils prennent la forme d'une hypercalcémie, d'une hyperphosphorémie, contemporaines de la poussée d'insuffisance surrénale aiguë et disparaissant après

sa disparition. Il est donc impossible de faire intervenir un facteur surrénal dans l'ostéopétrose myxoedémateuse.

Nous avons remarqué, enfin, que les observations d'ostéopétrose myxoedémateuse concernaient de jeunes enfants, et les rares cas d'adultes comportent une absence de soudure des cartilages de croissance, ce qui revient à leur donner un âge osseux infantile, ou au moins juvénile. La rétention calcique pourrait alors être favorisée par des conditions anatomiques propres à la période infanto-juvénile. Dans un des cas de JEUNE figurant dans la thèse de son élève MULLER, il a été possible de comparer chez un nourrisson vu pour la première fois à l'âge de six mois, déjà myxoedémateux typique, l'aspect histologique de deux biopsies osseuses prélevées l'une avant tout traitement, l'autre après cinq mois d'opothérapie thyroïdienne : il a été possible ainsi de saisir le passage d'une structure d'os primitif à une structure d'os adulte. L'absence de dégénérescence de l'os primitif relève d'une insuffisance thyroïdienne et s'oppose au remodelage secondaire de l'os afin de transformer sa structure et d'en faire un os adulte. Cet effet de freinage pourrait peut-être entraîner une hypercalcification osseuse, telle qu'elle se produit dans la maladie marmoréenne d'ALBERS SCHONBERG. Cette hypothèse pourrait se baser sur le fait que dans les ostéopétroses myxoedémateuses localisées, les aspects anormaux sont trouvés exclusivement au niveau des zones d'ossification ~~endo-chondrales~~ métaphyses, noyaux épiphysaires, base du crâne. Et c'est précisément en ces mêmes points que prédominent les phénomènes de densification lorsque l'ostéopétrose prend une forme diffuse. En fait, on ne peut retenir de différences fondamentales dans le mécanisme responsable des ostéopétroses localisées et dans le mécanisme responsable des ostéopétroses diffuses. Simplement il faut y avoir une différence de sensibilité à la surcharge calcique selon qu'il s'agit des zones d'ossification endochondrales et du reste du squelette. JEUNE cite un cas rapporté par CHAUREY concernant une insuffisance rénale - sans myxoedème - cause de rétention calcique se manifestant par des bandes opacifiées transversales des métaphyses, par un cerclage des noyaux épiphysaires, par une densification anormale de la base du crâne : tous sièges électifs de la condensation osseuse myxoedémateuse, mais qui ne semblent par conséquent pas représenter des dispositions topogra-

phiques pathognomoniques de l'insuffisance thyroïdienne : on les retrouve dans diverses formes étiologiques de rétention calcique, et on doit les faire dépendre davantage de conditions locales du squelette, que de la cause première de la rétention calcique.

Il n'en demeure pas moins qu'en dernière analyse, c'est bien d'un retentissement direct sur le squelette de l'insuffisance thyroïdienne qu'il s'agit, avec certaines zones osseuses plus sensibles que d'autres : les régions d'ossification endochondrales. Mais l'ostéopétrose reste rare dans l'hypothyroïdie qui à elle seule ne suffit pas à la faire apparaître. Il faut que le myxoedème évolue sans traitement depuis un certain temps déjà, ce qui laisse aux appositions calciques le délai nécessaire pour aboutir à la marmoréose ; il faut aussi que la rétention calcique se trouve encore majorée par une insuffisance rénale. Celle-ci permet à l'ostéoporose de se constituer rapidement, et d'être apparente avant la fin de la deuxième année de la vie, parfois même plus tôt. Les autres facteurs adjuvants envisagés ne font pas la preuve de leur responsabilité qui, en tous cas, ne serait qu'accessoire, telle l'anémie, telle à un titre encore moindre, l'insuffisance surrénale, tel enfin le très jeune âge du malade.

VI - CONCLUSIONS

I - Les ostéopathies endocriniennes sont bien connues depuis longtemps, sous leurs aspects d'abord cliniques, puis radiologiques et enfin, biologiques. Les perturbations fonctionnelles parathyroïdiennes, les troubles hormonaux liés à certaines périodes de la vie génitale, ont été particulièrement étudiés. Pour ce qui est des dysthyroïdies, il semble que l'attention se soit davantage portée sur les états d'hyperfonctionnement glandulaire, surtout dans la maladie de Basedow. Les affections comportant une insuffisance thyroïdienne, avec à l'extrême le myxoedème, peuvent elles aussi donner lieu à des lésions osseuses : l'apparition d'une condensation excessive du squelette, d'une ostéopétrose localisée, ou diffuse, si elle paraît rare, n'en pose pas moins d'intéressants problèmes pratiques et dogmatiques que nous avons cherché ici à exposer, sinon à résoudre.

II - Cliniquement, l'ostéopétrose myxoedémateuse a surtout été décrite chez de jeunes enfants présentant un myxoedème congénital peu ou mal traité. A cette condensation osseuse s'associent un retard de maturation, une dysgénésie épiphysaire, et parfois aussi une insuffisance rénale pouvant aller jusqu'à la néphro-calcinose radiologiquement décelable.

III - Dans l'ostéopétrose myxoedémateuse, l'excrétion calcique est diminuée, la méthode des bilans montre une forte rétention calcique sans modification constante de la calcémie et de la phosphorémie. Les échanges calciques dans leur ensemble sont ralentis, comme le montrent les explorations isotopiques. Pour expliquer ces phénomènes, il n'est pas possible d'inverser les théories avancées dans l'ostéopathie hyperthyroïdienne ; tout se passe comme si la

fonction thyroïdienne, ici insuffisante, retentissait directement sur l'ostéogénèse et l'ostéolyse, avec pour conséquence prédominance de l'apposition et condensation ; mais les troubles fonctionnels du rein, s'ils relèvent de l'hypothyroïdie, accentuent pour leur part la rétention calcique et favorisent l'apparition de l'ostéopétrose. Les perturbations vasculaires locales, peut-être l'anémie hypothyroïdienne, expliqueraient les localisations électives des phénomènes de condensation osseuse, avec cerclage des petits os et des noyaux épiphysaires, épaissement de la corticale des os longs et de la voûte crânienne, condensation de la base du crâne.

IV - L'origine hypothyroïdienne de ces marmoréoses est vérifiée par l'efficacité du traitement opothérapique substitutif, qui en quelques mois permet la disparition des lésions osseuses, sans que l'atteinte rénale soit pour autant influencée.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur : BRICAIRE

Professeur : FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

P. MALLET.

B I B L I O G R A P H I E

ABITBOL S.

Contribution à l'étude des troubles de l'ossification dans le myxoedème infantile. La dysgénésie épiphysaire.
Thèse de Paris 1948.

ALBRIGHT F.

BAUER W.

AUB J.C.

Studies of calcium and phosphorus metabolism. VII.
Influence of the thyroid gland and the parathyroid hormone upon the total acid-base metabolism.
Journ. Clin. Investig. 1931 10 p. 187-219.

BATZENSCHLAGER A.

Les ostéopathies endocriniennes.
Presse Méd. 4 Juill. 1959 67 p. 1358-1360.
II Juill. 1959 67 p. 1398-1400.

BENJAMIN B.

MILLER

Hypothyroidism as a cause of disease of the hip am. Journ.
Dis. Child. 1938 55 p. 1189-1195

BERARD L.

NOVEL A.

A propos des lésions squelettiques et articulaires chez les crétins myxoedémateux
Journ. Radiol. Electrol. 1930 14 p. 329-331.

BRETON A.

VANDENDORP F.

DUBOIS R.

DUBOIS O.

A propos d'un cas de myxoedème avec condensation osseuse.
Pédiatrie 1958 13 p. 100-110.

CAFFEY J.

ROSS S.

Pelvic bones in infantile mongolism. Roentgenographic features.
Am. Journ. Roentgen. Sept. 1958 80 p. 458-467.

CAPDEVILLE R.

Aspects radiographiques du myxoedème chez l'enfant.
A propos de 100 cas.
Mém. Electroradiol. 1965 n° 11.

CORYN G.

Les affections endocriniennes du squelette : la thyroïde.
Presse méd. 1938 46 p. 228-231.

DEBRE R.

MANDE R.

ABITBOL S.

La dysgénésie épiphysaire du myxoedème.
Paris Méd. 1948 38 p. 13-17.

DE GENNES L.

DELTOUR G.

Données récentes sur la biochimie thyroïdienne.
Presse Méd. 1953 61 p. 996-999.

ST DE SEZE

RICKWAERT A.

Les ostéopathies endocriniennes : l'ostéose thyroïdienne.
Maladie des Os et des Articulations Paris 1954.
Flammarion éd. p. 226-228.

DUBOIS R.

BARAN D.

DELCOURT J.

LOEB H.

CREMER N.

Hypothyroïdie avec condensations osseuses et néphrocalcinose.
Acta Paed. Belgica 1966 20 p. 5-26.

DZENITIS A.

Spontaneous atlanto-axial dislocation in a mongoloid with
spinal cord compression.
Journ. Neurosurg. Oct. 1966 25 p. 458-460.

FAURE C.

Maladies ostéo-condensantes généralisées du squelette dans
le myxoedème.
Revue du Rhum. Nov. 1965 32 p. 683-692.

GERARD Y.

SEGAL Ph.

BEDOUCHA J.S.

L'instabilité de l'atlas sur l'axis dans le mongolisme.
Presse Méd. 13 Mars 1971 79 p. 573-576.

JEUNE M.
BERAUD C.
MULLER J.M.

L'ostéopétrose myxoédémateuse ; hyperdensification généralisée du squelette au cours du myxoedème congénital.
Arch. Fr. Péd. 1955 12 p. 368-382.
Pédiatrie 1959 14 p. 43-61.

JOHNSON F.
WHITE H.

Cretinism and marble bones ; case report.
Child. Memorial Hosp. Chicago 1952 10 p. 2030-2036.

KLOTZ H.P.
BLABOS J.
DELORME M.L.
KANOVITCH D.

Les troubles du métabolisme calcique dans les affections thyroïdiennes.
Soc. Endocrinol. séance du 1er Fév. 1968.

KRANE St.
BROWNELL Cl.
STANBURY J.B.

The effects of thyroid disease on calcium metabolism in man.
Journ. Clin. Investig. 1956 8 p. 874-879.

LELONG M.
JOSEPH R.
CANLORBE P.
SCHOLLER R.

L'aspect cerclé des noyaux d'ossification chez l'enfant myxoédémateux.
Sem. Hôp. Paris Ann. Péd. 6 Mars 1955 31 p. 1073-1077.
Remarques sur l'évolution des signes osseux du myxoedème traité.
Ann. Péd. 1955 31 p. 1077-1079.

LOOSER E.

Über die ossificationstörungen bei Kretinismus Woch. Deut. Path. Gesellsch. 1929 24 p. 352-360.

MEGEVAND A.

Modifications cliniques et radiologiques du squelette dans le myxoedème congénital.
Mém. Assist. Etranger 1955 vol. 115 n° 11 27 pp.

MEGEVAND A.
MATHIEU H.
ROYER P.

Anomalies squelettiques et troubles du métabolisme du calcium dans les insuffisances thyroïdiennes de l'enfant.
XVIII° Congrès Assoc. Péd. Langue Fr. Genève 1961.
t. I p. 205.

MILHAUD G.

Données récentes sur la thyrocalcitonine.
Soc. Endocrinol. 1er Fév. 1968.

MULLER J.M.

L'ostéopétrose myxoedémateuse diffuse.
Thèse de Lyon 1958.

POLONOVSKY M.

Phosphates, calcium et magnesium in Pathologie Chimique
Paris 1952 t. I p. 77-87.

RAVAULT P.P.

Polyarthrite chronique chez un myxoedémateux.
Revue du Rhum. 1946 2 p. 283-286.

REBOUILLAT J.

FILLIAT M.

BOBILLON J.C.

STREICHENBERGER R.

Le métabolisme calcique dans l'ostéochondrite juvénile de
la hanche (Etude de 51 cas).

Lyon Méd. 30 Juin 1963 209 p. 1557-1569.

Action de la noréthandrolone sur les perturbations de l'é-
limination calcique chez l'enfant.

Premiers résultats dans l'ostéochondrite juvénile.

Lyon Méd. 30 Juin 1963 209 p. 1571-1584.

REILLY W.A.

SMITH F.S.

Cretinoid epiphyseal dysgenesis.
Journ. of Ped. 1937 11 p. 786-791.

RIDREMONT J.

La coxa plana de l'enfant myxoedémateux. Etude de trois
cas.

Thèse de Paris 1955.

ROYER P.

MEGEVAND A.

Les anomalies squelettiques du myxoedème congénital et leur
valeur diagnostique.

Arch. Fr. Péd. 1954 11 p. 125-140.

ROYER P.

LESTRADET H.

HABIB R.

Les hypercalcémies et les néphrocalcinoses au cours du
myxoedème congénital.

Arch. Fr. Péd. 1958 15 p. 896-919.

ROYER P.
MATHIEU H.

Métabolisme du calcium dans l'insuffisance thyroïdienne humaine et expérimentale.
Path. Biol. 1962 10 p. 1035-1044.

ROYER P.
MATHIEU H.
BALSAN S.

Troubles du métabolisme calcique dans l'insuffisance thyroïdienne de l'enfant.
Soc. Endocrinol. 1er Fév. 1968.

SCHAEFFER R.L.
PURCELL P.H.

Juvenile osteochondral hypothyroidism.
Am. Journ. Surg. 1941 54 p. 589-597.

SILVERMAN F.N.
CURRARINO G.

Roentgen manifestations of hereditary metabolic diseases in childhood.
Symposium of Hereditary Metabolic diseases.
Metabolism clinical and experimental
1960 9 I p. 248-283.

TYMAY S.B.
BILGER M.
HATEMI N.

Skeletal changes and nephrocalcinosis in a case of athyrosis.
Arch. Dis. Childhood 1962 37 p. 543-553.

VANDENDORP F.
DU BOIS R.
LOCQUET G.

Squelette et myxoedème congénital.
Soc. Fr. Electroradiol. Méd. Filiale du Nord.
Séance du 19 Avril 1959.

WILKINS L.

Epiphyseal dysgenesis associated with hypothyroidism.
Am. Journ. Dis. Child. 1948 61 p. 13-14.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
I. Avant-Propos	1
II. Historique	4
III. Place et rôle de l'hypothyroïdie en pathologie osseuse.....	7
IV. Etude anatomoclinique	12
V. Physiopathogénie.....	18
VI. Conclusions.....	28
VII. Bibliographie	I

